

ペリオスチンは肺がんの進展を促進する

著者	岡? 敏昌
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3726号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124128

氏名	おかざき としまさ 岡崎 敏昌
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成30年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学 専攻
学位論文題目	ペリオスチンは肺がんの進展を促進する
論文審査委員	主査 教授 岡田 克典 教授 玉井 恵一 教授 千葉 奈津子 教授 島 礼

論文内容要旨

肺がんは、全世界においてがん関連死亡が全がん種中第1位のがんであり、手術、化学療法、放射線治療などの集学的治療がなされるがいまだ良好な予後は得られていない。ペリオスチンは細胞外マトリックス蛋白の一つであり、細胞表面の種々のインテグリン分子と結合することでその作用を発揮する。ペリオスチンは線維芽細胞から分泌され、ヒトでは腫瘍進展を促進することが知られている。しかしペリオスチンが肺がんの進展にどのように関わるかは十分に分かっていない。本研究では、非小細胞肺癌においてペリオスチンは予後不良因子であり、ERK シグナルの活性化により腫瘍増殖を促進することを明らかにした。非小細胞肺癌手術症例を、検体の免疫染色によりペリオスチン高発現と低発現に分類したところ、ペリオスチンの発現は性別、喫煙歴、腫瘍径、病理学的 N 因子、胸膜浸潤、脈管侵襲と関連があった。低発現群は高発現群よりも予後が良く、進行がんであっても低発現群は比較的予後良好であった。Cox 比例ハザードモデルでの多変量解析では病理学的 T 因子、病理学的 N 因子およびペリオスチン発現が独立した予後因子であった。マウス肺癌細胞株 Ex3LL を用いてマウスの左大腿に原発巣を作成し肺転移を起こさせる同系移植モデルでは、ペリオスチンノックアウトマウスにおいて Ex3LL は原発巣・肺転移巣の双方において腫瘍増殖が抑えられた。転移の個数には差を認めなかった。ペリオスチンの有無でがん細胞が生着しやすいかを確かめるため、Ex3LL の尾静注による投与を行ったが、肺転移の個数に差を認めなかった。リアルタイム PCR で線維芽細胞株からはペリオスチン発現を確認したが、Ex3LL からは発現を認めなかった。線維芽細胞株に Ex3LL の培養上清を加えるとペリオスチンの発現が上昇することが確認された。ペリオスチン^{+/+}線維芽細胞またはペリオスチン^{-/-}線維芽細胞と Ex3LL を共培養すると、ペリオスチン^{+/+}線維芽細胞群の方が Ex3LL の増殖が認められた。Ex3LL にリコンビナントペリオスチンによる刺激を加えると、増殖能と浸潤能がともに亢進した。またリコンビナントペリオスチンによる刺激では Ex3LL の ERK のリン酸化が促進され、AKT や FAK のリン酸化には影響しなかった。そこでマウス検体のリン酸化 ERK の免疫組織染色を行った。ペリオスチン^{+/+}マウスの原発巣ではリン酸化 ERK が腫瘍辺縁部で発現しており、間質のペリオスチン陽性領域が近接していることが確認されたが、ペリオスチン^{-/-}マウスの原発巣ではリン酸化 ERK の発現が弱かった。これらの結果から Ex3LL 細胞におけるペリオスチンの主な下流シグナルが ERK であることが示された。本研究結果から、ペリオスチンは肺がんの進展に関わっていることが示唆され、肺がんの進展を阻害するための標的分子となりえると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目ペリオスチンは肺がんの進展を促進する.....

所属専攻・分野名医科学専攻呼吸器外科学分野.....

学籍番号 B4MD5031 氏名岡崎 敏昌.....

肺がんはがん関連死亡が第1位のがんであり、手術・化学療法・放射線治療など集学的治療がなされる。近年では分子標的薬などの開発により肺がんの治療戦略は変わりつつあるが、いまだ良好な予後は得られておらずさらなる治療ターゲットの発見が課題である。本研究は、主に線維芽細胞から分泌される細胞外マトリックス蛋白の一つであるペリオスチンに着目し、ペリオスチンが肺がんの進展に寄与するのかを手術検体の臨床病理学的解析、ペリオスチンノックアウトマウスにマウス肺がん細胞株 Ex3LL を投与する肺がん転移モデルおよび *in vitro* 実験により検討したものである。研究の結果から、非小細胞肺がんにおいてペリオスチンは予後不良因子であり、腫瘍増殖が促進されることが明らかとなった。また、その機序に関して、*in vitro* 実験により ERK シグナルの活性化によるものであることが見出され、マウスモデルの検体の免疫組織学的染色でもペリオスチン発現領域と ERK のリン酸化の関連が確認された。またペリオスチンノックアウトマウスおよび野生型マウスから樹立された線維芽細胞株と Ex3LL との共培養を行いがん細胞の増殖に差があったことは、生体でのがん間質相互作用を反映していると解釈される。これまで肺がん領域では、臨床検体のペリオスチンの高発現と予後不良が関連することや、*in vitro* 実験によるペリオスチンのがん促進作用の報告はあるが、それらにノックアウトマウスのモデルを合わせた研究を行い *in vivo* における腫瘍増殖促進も同時に見出したのは本研究が初めてである。本研究は、がん細胞と間質を構成する線維芽細胞やそこから分泌されるペリオスチンに着目しがんの微小環境を再現した点において、非常に臨床に即した研究であると言える。今後の展望として現在開発が進められているペリオスチン阻害薬による肺がん進展の抑制の証明が期待され、ひいては臨床応用および肺がん治療成績の向上につながる可能性が示唆されており、極めて新規性に富む優れた研究であると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。